PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :
C07C 311/19, C07D 295/12, 209/08, 209/30, A61K 31/197, 31/5375

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/27808**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Mai 2000 (18.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07979

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 51 184.1 6. November 1998 (06.11.98) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D–65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: SCHWAB, Wilfried; Schöne Aussicht 49, D–65193 Wiesbaden (DE). THORWART, Werner; Am Gänsborn 3, D–65239 Hochheim (DE). SCHUDOK, Manfred; Eberlestrasse 28, D–65817 Eppstein (DE). HAASE, Burkhard; Königsteiner Strasse 28, D–65719 Hofheim (DE).

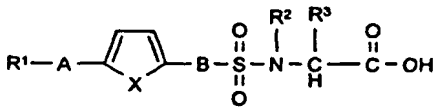
(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

USSN 10/822,615 PC25134A

(54) Title: N–ARYLSULFONYL AMINO ACID OMEGA AMIDES

(54) Bezeichnung: N–ARYLSULFONYL–AMINOSÄURE–OMEGA–AMIDE



(I)

(57) Abstract

The invention relates to compounds of formula (I) and/or a stereoisomeric form of the compound of formula (I) and/or a physiologically acceptable salt of the compound of formula (I) which are suitable for producing medicaments for the therapy and prophylaxis of diseases in whose course matrix–degrading metalloproteinases are involved.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel (I) und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, an deren Verlauf Matrix–abbauende Metalloproteinasen beteiligt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

Beschreibung

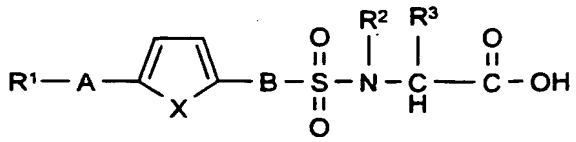
N-Arylsulfonyl-aminosäure-omega-amide

Die Erfindung betrifft neue N-Aryl-sulfonyl-aminosäure-omega-amide, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In den Anmeldungen EP 0 606 046, WO 95/35276 und WO 96/27583 werden Arylsulfonaminohydroxamsäuren und deren Wirkung als Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren beschrieben. Spezielle Arylsulfonaminocarbonsäuren dienen als Zwischenprodukte zur Darstellung von Thrombin-Inhibitoren (EP 0 468 231) und Aldose-Reduktase-Inhibitoren (EP 0 305 947). In der Anmeldung EP 0 757 037 wird auch die Wirkung von Sulfonylaminosäure-Derivate als Metalloproteinase-Inhibitoren beschrieben.

In dem Bestreben wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Sulfonylaminocarbonsäuren starke Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen sind. Dabei wird auf die Hemmung von Stromelysin (MMP-3) und der Neutrophilen Kollagenase (MMP-8) besonderer Wert gelegt, da beide Enzyme beim Abbau der Proteoglykane, als wichtige Bestandteile des Knorpelgewebes, maßgeblich beteiligt sind (A. J. Fosang et al. J. Clin. Invest. 98 (1996) 2292-2299). Ebenfalls zur Proteinfamilie der Matrix Metalloproteinasen gehören solche Enzyme, die am konstitutiven Ab- und Aufbau der Matrixbestandteile beteiligt sind. Beispielsweise kommt der MMP-1 (Kollagenase -1) eine wichtige vitale Funktion zu, weil sie am natürlichen Kollagenabbau beteiligt ist, insbesondere auch dort, wo morphogenetische Veränderungen stattfinden. Medizinische Wirkstoffe, welche zwar MMP-3 und MMP-8 zu hemmen vermögen, dabei aber MMP-1 weitgehend unbeinflußt lassen, sind also bevorzugt. Es kann sogar ein solcher Wirkstoff in Hinblick auf die Heilung des menschlichen oder tierischen Körpers besonders bevorzugt sein, der bei insgesamt nur moderater Inhibition von MMP-3 und -8 keinen oder einen schwächeren Effekt auf die MMP-1 zeigt.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



(I)

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R^1 für 1. Phenyl,

2. Phenyl, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch

2.1. (C_1-C_6)-Alkyl, gerade, cyclisch oder verzweigt,

2.2. Hydroxy,

2.3. (C_1-C_6)-Alkyl-C(O)-O-,

2.4. (C_1-C_6)-Alkyl-O-,

2.5. (C_1-C_6)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl-O-,

2.6. Halogen,

2.7. $-CF_3$,

2.8. -CN,

2.9. $-NO_2$,

2.10. HO-C(O)-,

2.11. (C_1-C_6)-Alkyl-O-C(O)-,

2.12. Methylendioxo,

2.13. R^4-(R^5)N-C(O)-,

2.14. R^4-(R^5)N-, oder

2.15. einen Heterocyclus aus der nachfolgenden Gruppe Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Piperazin, Azetidin, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Azepin, Piperidin, Oxazol, Isoxazol, Imidazol, Pyrazol, Thiazol, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, Pyrimidin und Pyrazin, der unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist, oder

3. einen Heteroaromaten aus der nachfolgenden Gruppe 3.1. bis 3.15., der unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist,

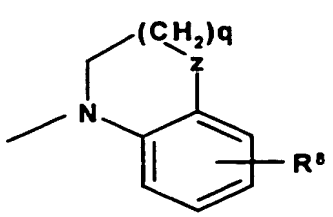
3.1. Pyrrol,

3.2. Pyrazol,
3.3. Imidazol,
3.4. Triazol,
3.5. Thiophen,
3.6. Thiazol,
3.7. Oxazol,
3.8. Isoxazol,
3.9. Pyridin,
3.10. Pyrimidin,
3.11. Indol,
3.12. Benzothiophen,
3.13. Benzimidazol,
3.14. Benzoxazol oder
3.15. Benzothiazol steht,

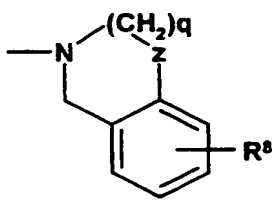
R^2, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-,
3. HO-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-,
4. Phenyl-$(CH_2)_n$-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder
5. Picolyl stehen oder
6. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

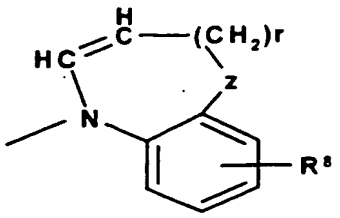
R^3 für 1. $-(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der Teilformel IIa, IIb oder IIe bilden,



(IIa)



(IIe)



(IIb)

wobei in den Teilformeln IIa, IIb und IIe

q die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und

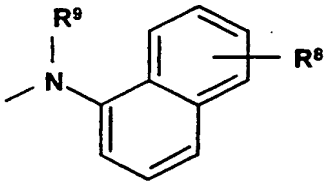
r die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine kovalente Bindung bedeutet, und

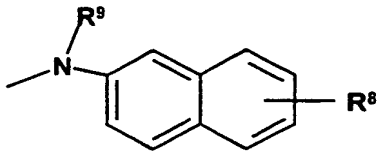
R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.14 beschriebene Bedeutung hat,

2. -(C_1-C_4)-Alkyl-C(O)-Y,

worin Y einen Rest der Teilformel IIc oder IId bedeutet,



(IIc)



(IId)

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.14 beschriebene Bedeutung hat und

R^9 für 2.1 Wasserstoffatom

2.2 (C_1-C_6)-Alkyl-,

2.3 HO-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl-,

2.4 Phenyl-$(CH_2)_n$-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie für R^1 unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder

2.5 Picolyl steht, oder

3. -(C_1-C_4)-Alkyl-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_0$-N(R^4)-R^5, wobei

R^9 die oben genannte Bedeutung hat,

o die ganze Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeutet und

R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung haben, steht,

A für a) eine kovalente Bindung,

b) -O-,

c) -CH=CH- oder

d) -C≡C- steht,

B für a) $-(CH_2)_m-$, worin m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

b) $-O-(CH_2)_p$, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder

c) -CH=CH- steht und

X für -CH=CH-, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

Bevorzugt ist eine Verbindung der Formel I, wobei

R^1 für 1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. (C_1-C_6)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, cyclisch oder verzweigt ist,

2.2. -OH,

2.3. (C_1-C_6)-Alkyl-C(O)-O-,

2.4. (C_1-C_6)-Alkyl-O-,

2.5. (C_1-C_6)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl-O-,

2.6. Halogen,

2.7. $-CF_3$ oder

2.8. $R^4-(R^5)N-$ steht,

R^2, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,

2. (C_1-C_6)-Alkyl- stehen oder

3. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

R^3 für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-$N(R^6)-R^7$, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der Teilformel IIa bilden,

wobei in der Teilformel IIa

q die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.8 beschriebene Bedeutung hat,

2. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-Y, worin

Y einen Rest der Teilformel IIc oder IId bedeutet

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.8 beschriebene Bedeutung hat und

R^9 für Wasserstoffatom steht, oder

3. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-$N(R^9)$-$(CH_2)_0$-$N(R^4)$-R^5, wobei

R^9 für Wasserstoffatom steht,

o die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. (C_1-C_6)-Alkyl- stehen oder
3. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist, steht,

A für eine kovalente Bindung oder -O- steht,

B für a) $-(CH_2)_m$-, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, oder

b) $-O-(CH_2)_p$, worin p die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, steht und

X für -CH=CH- steht.

Bevorzugt ist ferner eine Verbindung der Formel I, wobei

R^1 für 1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. Chlor,

2.2. Brom,

2.3. Fluor,

2.4. Pyrrolidin oder

2.5. Morpholin steht,

R^2 für Wasserstoffatom steht,

R^3 für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der Teilformel IIa bilden, wobei in der Teilformel IIa

q die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoffatom bedeutet, und

R^8 Wasserstoffatom, Chlor, Brom oder Fluor bedeutet,

2. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-Y, worin

Y einen Rest der Teilformel IIc oder IId bedeutet

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoffatom bedeuten, oder

3. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5, wobei

R^9 für Wasserstoffatom steht,

o die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Phenyl oder
3. Morpholin stehen,

A für eine kovalente Bindung oder -O- steht,

B für eine kovalente Bindung steht und

X für -CH=CH- steht.

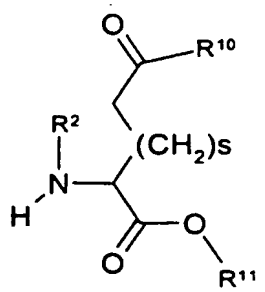
Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(naphthalen-1-yl-carbamoyl)-buttersäure, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(naphthalen-2-yl-carbamoyl)-buttersäure, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(2-phenylamino-ethylcarbamoyl)-buttersäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(3-morpholin-4-yl-propylcarbamoyl)-buttersäure, 4-(3-(4-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-carboxy-butyrylamino)-propyl)-morpholin-4-ium-trifluor-acetat, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 5-(2,3-Dihydroindol-1-

yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)- pentansäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Brom-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Brom-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 5-(5-Fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-Pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)-pentansäure oder 5-(5-Fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-(4'-morpholin-4-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-oxo-pentansäure.

Mit dem Begriff "R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden und/oder eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist" werden Reste verstanden, die sich beispielsweise von Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Piperazin, Azetidin, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Azepin, Piperidin, Pyrazol oder Diazepin ableiten. Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff "Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden deren Kohlenstoffkette gerade oder verzweigt sind.
Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

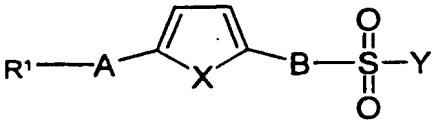
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man (wie in Methode A, siehe Beispiele, beschrieben)

a) eine Aminocarbonsäure der Formel II,



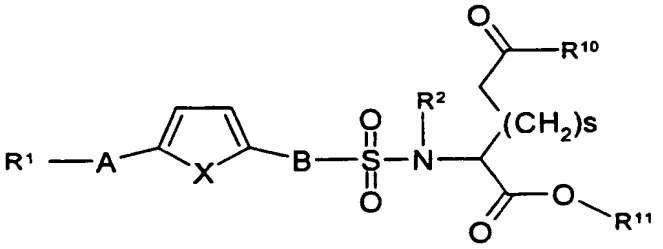
(II)

worin R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine in der Peptidchemie übliche Ester-Schutz-gruppe bedeutet, s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, R^{10} den Rest $-OR^{12}$ bedeutet, worin R^{12} eine in Gegenwart von R^{11} spaltbare Ester-Schutzgruppe oder ein Wasserstoffatom ist, oder R^{10} einen Rest $-N(R^6)-R^7$ bedeutet, worin R^6 und R^7 wie in Formel I definiert sind,
mit einem Sulfonsäurederivat der Formel III,



(III)

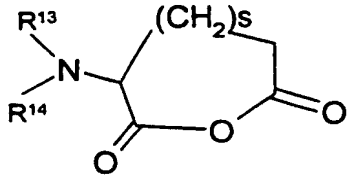
wobei R^1, X, A und B wie in Formel I definiert sind und Y ein Halogenatom, Imidazolyl oder OR^{13} bedeutet, worin R^{13} Wasserstoffatom, (C_1-C_6)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, welches gegebenenfalls substituiert ist, darstellt,
in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel IV,



(IV)

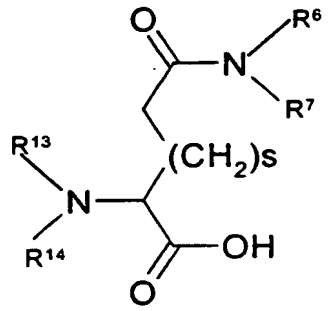
worin R^1, A, X, B, R^2, s, R^{10} und R^{11} die oben genannte Bedeutung haben, umsetzt und anschließend eine eventuell im Rest R^{10} mitgeführte Schutzgruppe R^{12} in Gegenwart der Schutzgruppe R^{11} abspaltet, und danach den Rest $-N(R^6)-R^7$ nach entsprechender, aus der Peptidchemie bekannter Aktivierung der Carboxylgruppe einführt, und die mitgeführte Schutzgruppe R^{11} abspaltet und die Verbindung der Formel I erhält, oder (wie in Methode B und C, siehe Beispiele, beschrieben)

b) ein Aminosäureanhydrid der Formel V,



(V)

in der R^{13} ein Wasserstoffatom und R^{14} eine aus der Peptidchemie bekannte N-Schutzgruppe, wie z.B. Carbobenzyloxy (Z) darstellt, oder R^{13} und R^{14} eine cyclische N-Schutzgruppe, z.B Phthalimido bedeuten und s wie oben definiert ist, mit einem primären oder sekundären Rest $-N(R^6)-R^7$ im Sinne einer Ringöffnung zu einem Zwischenprodukt der Formel VI,



(VI)

worin R^{13}, R^{14}, s, R^6 und R^7 die obengenannte Bedeutung haben, umsetzt, wobei diese Ringöffnung in Abhängigkeit von Schutzgruppe und Reaktionsbedingungen (vergl. X. Huang, X. Luo, Y. Roupioz, J. W. Keillor, J. Org. Chem. 1997, *62*, 8821-8825) in der Regel regioselektiv das in Formel VI gezeigte Isomere liefert, das beim Auftreten von Regioisomerengemischen durch Kristallisation oder Chromatographie weiter angereichert werden kann, anschließend die mitgeführte Schutzgruppe R^{13} und/oder R^{14} unter Feisetzung des Amines spaltet, und danach wie unter a) beschrieben, mit einem Sulfonsäurederivat der Formel III eine N-Sulfonierung durchführt, die zu einem Produkt der Formel I führt, oder

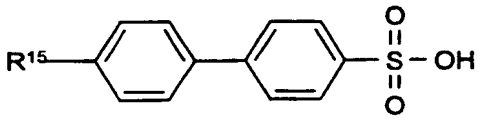
c) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

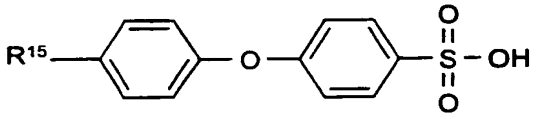
d) die nach den Verfahren a), b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I

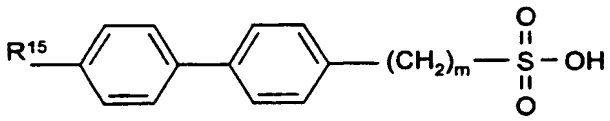
entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

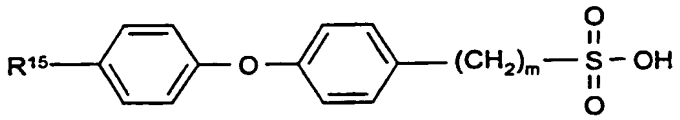
Als geeignete Schutzgruppen werden dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, Benzyloxycarbonyl (Z), t-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenyloxycarbonyl (Fmoc), Allyloxycarbonyl (Alloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl sowie vom Alkyl-Typ beispielsweise Benzyl.

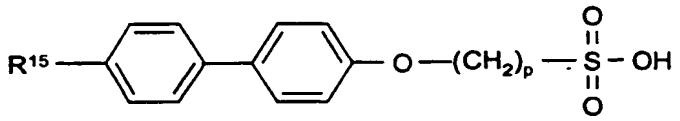
Als Ausgangsprodukte zur Darstellung der Sulfonsäurederivate der Formel III dienen bevorzugt Sulfonsäuren oder deren Salze der Formel VII, beispielsweise


VIIa


VIIb

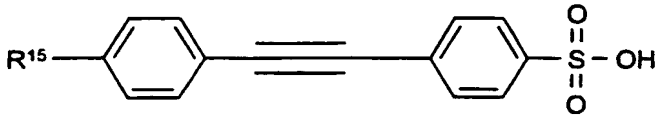

VIIc


VIId


VIIe



VIIf



VIIg

wobei R^{15} ein für R^1 unter 2.1. bis 2.14. beschriebener Rest bedeutet.

Sulfonsäurederivate der Formel III, die als R^{15} eine sekundäres oder cyclisches Amin vom Typ $-N(R^4)-R^5$ enthalten, stellt man vorzugsweise und in hohen Ausbeuten durch Pd-katalysierte Substitution eines Bisaryl-halogenides, bevorzugt eines Bromides durch ein sekundäres Amin in Anlehnung an bekannte Literaturvorschriften (vergl. A.S. Guram, R.A. Rennels, S.L. Buchwald; Angew. Chem. 1995, 107, 1456-1459) und anschließende Sulfochlorierung mittels Chlorsulfonsäure dar. Dabei wird die Sulfochloridfunktion durch den dirigierenden Effekt der Amingruppe bevorzugt in die gewünschte para-Position gelenkt.

Den vorteilhaft verwendeten Katalysator Dichlorobis(tritolylphosphin)-palladium(II) kann man analog zu R.F. Heck in „Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press, London (1985), S. 18 ausgehend von Tri-o-tolylphosphin, Palladium-(II)-chlorid und LiCl in Methanol herstellen.

Zur Herstellung der Arylsulfonsäuren der Formeln VIIa und VIIb bedient man sich vorzugsweise der im Houben-Weyl „Methoden der Organischen Chemie" Band 9, S. 540-546 beschriebenen Sulfonierungsverfahren mit konzentrierter Schwefelsäure ggf. in Gegenwart eines Katalysators, Schwefeltrioxids und seinen Additionsverbindungen oder Halogensulfonsäuren, wie Chlorsulfonsäure. Besonders im Falle der Diphenylether der Formel VIIb hat sich die Verwendung von konzentrierte Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid als Lösemittel (vergl. C.M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 53 (1931) 1114), oder die Umsetzung mit überschüssiger Chlorsulfonsäure (J.P. Bassin, R. Cremlyn und F. Swinbourne; Phosphorus, Sulfur and Silicon 72 (1992) 157) bewährt. Sulfonsäuren gemäß der Formeln VIIc, VIId, oder VIIe lassen sich in an sich bekannter Weise herstellen, in dem man das entsprechende Arylalkylhalogenid mit Sulfiten wie Natriumsulfit oder Ammoniumsulfit

in wäßriger oder wäßrig/alkoholischer Lösung umsetzt, wobei die Umsetzung in Gegenwart von Tetraorganoammoniumsalzen wie Tetrabutylammoniumchlorid beschleunigt werden kann.

Als Sulfonsäurederivate gemäß Formel III finden insbesondere die Sulfonsäurechloride Verwendung. Zu ihrer Herstellung werden die entsprechenden Sulfonsäuren, auch in Form ihrer Salze wie Natrium-, Ammonium- oder Pyridiniumsalze in bekannter Weise mit Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid ohne oder in Gegenwart eines Lösemittels wie Phosphoroxytrichlorid oder eines inerten Lösemittels wie Methylenchlorid, Cyclohexan oder Chloroform im allgemeinen bei Reaktionstemperaturen von 20°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Reaktionsmediums umgesetzt. Vorteilhaft läßt sich auch die direkte Sulfochlorierung der entsprechenden Aromaten mit Chlorsulfonsäure, Sulfurylchlorid oder Pyrosulfurylchlorid durchführen (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 9 (1995), Seiten 572 – 579)

Die Umsetzung der Sulfonsäurederivate der Formel III mit den Aminosäuren der Formel II gemäß Verfahrensvarianten a) oder b) verläuft vorteilhaft nach Art der Schotten-Baumann-Reaktion. Als Basen eignen sich dafür besonders Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid, aber auch Alkaliacetate, -hydrogencarbonate, -carbonate und Amine. Die Umsetzung findet in Wasser oder in einem mit Wasser mischbaren oder nichtmischbaren Lösemittel wie Tetrahydrofuran (THF), Aceton, Dioxan oder Acetonitril statt, wobei die Reaktionstemperatur im allgemeinen von -10°C bis 50°C gehalten wird. Für den Fall, daß die Reaktion im wasserfreien Medium durchgeführt wird, findet vor allem Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, Acetonitril oder Dioxan in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Ethyl- oder Diisopropylethylamin Verwendung, eventuell in Gegenwart von N,N-Dimethylaminopyridin als Katalysator.

In einer anderen Variante, besonders bei Verwendung polarer Ausgangsprodukte, die in ungeschützter Form vorliegen, kann man die Aminocarbonsäuren der Formel II zuerst mit Hilfe eines Silylierungsmittels wie Bis-trimethylsilyltrifluoracetamid

(BSTFA) in ihre silylierte Form überführen und sie dann mit Sulfonsäurederivaten zu Verbindungen der Formel IV umsetzen.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (Tromethamin), Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Salze der Verbindung der Formel I, die mit den genannten organischen Basen gebildet werden, zeigen eine hohe Wasserlöslichkeit. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Trifluormethylsulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf Matrix-abbauende Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, rheumatoide Arthritis, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer

Gelenksruhigstellung, z.B. nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, die sogar zum Verlust der Zähne führen können, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels (wie Osteoporose). Der medizinische Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann bei Gefäßkrankheiten, z.B. Blutgefäßverschlüssen, atherosklerotischen Plaques oder Aneurysmen indiziert sein, besonders bei drohender Ruptur, bzw. bei Stenosen jedweder Pathogenese. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Entzündungen, einschließlich Wunden und Geschwüren, insbesondere auch solcher der Haut, Krebserkrankungen, insbesondere auch zur Blockierung bzw. Eindämmung der Metastasenbildung und -ausbreitung, und auch bei Mammakarzinom. Die Behandlung von Kachexie, Anorexie, septischem Schock, Periodontose und Periodontitis sind weitere medizinische Anwendungsgebiete für die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht. Die rektale oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel,

Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesium-carbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuß- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.
Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind - je nach Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I - Tagesdosen von etwa 20 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 100 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in Intervallen erfolgen.

Die der Erfindung zugrunde liegenden Verbindungen wurden durch Kernresonanz-, und Massenspektroskopie identifiziert, wobei im Falle des Vorliegens regio- oder diastereoisomerer Formen neben ^{1}H- auch ^{13}C- sowie multidimensionale NMR-Methoden zum eindeutigen Strukturbeweis eingesetzt wurden. ^{1}H-NMR-Spektren sind an einem 400-MHz-Gerät der Firma Bruker aufgenommen worden, in der Regel mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard und bei Raumtemperatur (RT). Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS mit positiver oder negativer Ionisierung) bestimmt. Temperaturangaben sind in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (22 °C bis 26 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

Herstellungsbeispiele

Methode A)

Beispiel 5 4-(3-(4-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-carboxy-butyrylamino)-propyl)-morpholin-4-ium-Trifluoracetat

Stufe 1: Sulfonierung von Glutamyl-tert.-Butylester

3 g (0,0148 mol) L-Glu-OtBu wurden in 29,5 ml 0,5 N NaOH und 250 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst, im Eisbad auf 0 °C gekühlt, und gleichzeitig (unter pH-Konstanthaltung bei pH 8,5) wurde eine Lösung von 4,476 g (0,0177 mol) Biphenylsulfonylchlorid in 35 ml THF und 29,52 ml einer wässrigen 0,5 N NaOH in etwa 30 Minuten (min) lang zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades wurde 3 Stunden (h) bei Raumtemperatur nachgerührt und die Beendigung der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt. Man entfernte THF unter reduziertem Druck, extrahierte einmal mit Diethylether, säuerte mit 1N HCl bis pH 1,5 an, extrahierte das Produkt mehrfach mit Ethylacetat, trocknete und entfernte das Lösemittel unter reduziertem Druck. Es verblieben 2,89 g an Produkt, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

Stufe 2: Überführung in das Amid

0,25 g (0,596 mmol) des Produktes von Stufe 1 wurden in 50 ml absoluten THF gelöst, 0,119 g (0,63 mmol) EDC (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid) und 0,0845 g (0,55 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat wurden zugesetzt, 30 min gerührt, dann wurde vorsichtig 0,268 ml (1,79 mmol) N-(3-Aminopropyl)-morpholin zugegeben, und etwa 8 h nachgerührt. Man nahm mit Wasser auf, säuerte mit 1N HCl bis pH 2 an, extrahierte mehrmals mit Ethylacetat, wusch mit verdünnter NaCl , trocknete und engte ein. Ausbeute : 250 mg.

Ein weitere Reinigung konnte durch Chromatographie an Kieselgel mittels Dichlormethan/ Methanol 9:1 erfolgen.

Stufe 3: Abspaltung der Schutzgruppe

0,11 g des Produktes von Stufe 2 wurden in 5 ml Trifluoressigsäure und 5 ml Dichlormethan gelöst und unter Schutzgas bis zur Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) etwa 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wurde mehrfach

mit Dichlormethan abgeschleppt und unter reduziertem Druck wurde getrocknet. Es verblieben 0,11 g der Verbindung des Beispiels 5 als Trifluoracetat.

Methode B)

Beispiel 6 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentancarbonsäure

Stufe 1: Umsetzung von Phthaloyl-L-glutamylanhydrid mit Dihydroindol

1,5 g (0,0058 mol) Phthaloyl-L-glutamylanhydrid wurden in 15 ml absoluten Dioxan gelöst, und eine Lösung von 0,813 ml (0,0073 mol) Dihydroindol in 15 ml Dioxan wurde innerhalb von 10 min zugetropft. Man erhitzte bis zur Beendigung der Reaktion (etwa 5 h, DC-Kontrolle) auf 40 °C, engte ein, und schleppte mehrmals unter vermindertem Druck mit Dichlormethan ab. Ausbeute: 2,7 g (Produkt enthielt etwa 15 mol % Dioxan)

Stufe 2: Abspaltung der Schutzgruppe

2,43 g des Produktes von Stufe 1 wurden in 30 ml Ethanol gelöst und es wurde 0,39 ml (0,0080 mol) Hydrazin-Hydrat zugegeben. Man rührte 3 h bei 80 °C, engte unter reduziertem Druck bis zur Trockene ein, nahm den Rückstand mit 50 ml 25%-iger wäßriger Essigsäure auf und erhitzte für etwa 10 min auf 80 °C. Dann kühlte man im Eisbad ab und saugte vom entstandenen Niederschlag ab, nahm den Niederschlag erneut mit Essigsäure auf und wiederholte diese Vorgehensweise. Der verbleibende Phthalylhydrazid-Rückstand wurde verworfen. Die vereinigten Filtrate wurden eingeengt, und ergaben 0,7 g an Produkt.

Stufe 3: Einführung des N-Arylsulfonylrestes

0,5 g (0,002 mol) des Produktes aus Stufe 2 wurden zusammen mit 0,45 g (0,0033 mol) Kaliumcarbonat in 50 ml THF/Wasser (1:1) gelöst und innerhalb von 20 min wurde eine Lösung von 0,61 g (0,0024 mol) Biphenylsulfonylchlorid, gelöst in 50 ml THF, zugetropft. Man rührte bei RT bis zur Beendigung der Reaktion (etwa 6 bis 8 h, DC-Kontrolle), extrahierte einmal mit Diethylether, säuerte mit 1N HCl bis pH 1,5 an, extrahierte das Produkt mehrmals mit Ethylacetat, trocknete, und engte unter reduziertem Druck ein. Nach dem Trocknen verblieben 0,42 g des Produktes des Beispiels 6.

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

Methode C)

Beispiel 8 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

Stufe 1: Umsetzung von Cbz-Glu-Anhydrid mit 2,3-Dihydro-1H-indol

5 g (0,019 mol) L-Cbz-Glutamylanhydrid wurden zusammen mit 2,56 ml (dies entspricht 0,023 mol) 2,3-Dihydro-1H-indol in 100 ml absoluten Dimethylsulfoxid gelöst und 30 min bei Raumtemperatur (RT) sowie noch 30 min bei 40 °C bis zur Beendigung der Reaktion gerührt (DC-Kontrolle). Der Ansatz wurde in Wasser gegeben, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wurde mit 1N HCl und mit gesättigter NaCl –Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 7,07 g

Stufe 2: Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe

6,8 g (0,018 mol) des Produktes aus Stufe 1 wurden in 60 ml einer 33%-igen HBr/ Eisessig-Lösung innerhalb von 30 min gelöst und bis zur Beendigung der Reaktion bei RT gerührt (etwa 15 h, DC-Kontrolle). Das nach Einengen unter verminderten Druck erhaltene Rohprodukt wurde mehrfach mit Dichlormethan abgeschleppt und mit Methanol/Wasser (10:1) aufgenommen, das Produkt wurde abfiltriert, getrocknet und nochmals in THF ausgerührt. Nach Absaugen und Trocknen unter verminderten Druck verblieben 2,13 g des kristallinen Hydrobromides mit einer Reinheit von 98% (nach HPLC).

Die reduktive Abspaltung der Schutzgruppe analog zu Beispiel 12, Stufe 4, ergab das Hydrochlorid von 2-Amino-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentansäure in 85% Ausbeute.

Stufe 3: 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

0,33 g (1 mmol) des Produktes von Stufe 2 wurden in 60 ml THF/Wasser (1:1) gelöst und unter Verwendung eines Titroprozessors und 0,5 N NaOH wurde pH 12 eingestellt. Unter konstanten pH wurde innerhalb von etwa 45 min eine Lösung von 0,345 g (1,2 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylchlorid, gelöst in 30 ml THF, zugetropft. Man rührte noch 2 h bei pH 12 nach (DC-Kontrolle), versetzte mit 0,1 N HCl bis pH 2, extrahierte mehrfach mit Ethylacetat, wusch mit Wasser, trocknete und engte ein.

Ausbeute: 0,395 g vom Schmelzpunkt 182 °C und einer Reinheit von mehr als 92%.

Die als geringfügige Verunreinigung erkennbare 4-Chlorbiphenylsulfonsäure konnte durch Chromatografie oder Umfällen entfernt werden.

Beispiel 12 5-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)-pentansäure

Stufe 1: Biphenyl-4-yl-pyrrolidin

10,0 g (0,043 mol) 4-Brombiphenyl wurden zusammen mit 3,7 g (0,052 mol) Pyrrolidin und 6,2 g (0,0642 mol) Natrium-tertiär-butanolat in 600 ml Toluol suspendiert und 900 mg des Katalysators Dichlorobis(tritolylphosphin)-palladium(II) wurden zugegeben. Man erhitzte für 8 h am Rückfluß, kühlte ab, versetzte mit Wasser/Ethylacetat, wusch die organische Phase mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, und engte ein. Der Rückstand wurde in etwa 300 ml tertiär-Butylmethylether gelöst und durch Zugabe von 50 ml 1N etherischer HCl wurde das Hydrochlorid des Produktes gefällt.

Ausbeute: 6,0 g vom Schmelzpunkt höher als 125 °C (Zersetzung)

Stufe 2: 4'-Pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonyl chlorid

6 g (0,023 mol) des Produkts von Stufe 1 wurde unter Kühlen und Schutzgas portionsweise in 11 ml Chlorsulfonsäure eingetragen und für 3,5 h auf 60 °C erhitzt. Man gab die Lösung auf Eis, brachte die Suspension durch Zugabe von festem Natriumbicarbonat auf pH 8, saugte das ausgefallene Produkt ab und trocknete unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 7 g vom Schmelzpunkt höher als 282 °C (Zersetzung).

Stufe 3: Umsetzung von Z-Glu-Anhydrid mit 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indol

8,8 g (0,0334 mol) L-Z-Glutamylanhydrid wurden zusammen mit 5,5 g (0,04 mol) 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indol in 150 ml absoluten Dimethylsulfoxid gelöst und bei RT bis zur Beendigung der Reaktion gerührt (etwa 3 h, DC-Kontrolle). Der Ansatz wurde in Wasser gegeben, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wurde mit 1N HCl und mit gesättigten NaCl gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 13,2 g

Stufe 4: Abspaltung der Z-Schutzgruppe

13 g (0,0325 mol) des Produktes aus Stufe 3 wurden in 450 ml Methanol und 33 ml 1N HCl gelöst, eine Spatelspitze Palladium auf Kohle zugesetzt, und bei 40 bar und 60 °C bis zur Beendigung der Reaktion hydriert (DC-Kontrolle). Das nach Filtration und

Einengen erhaltene Rohprodukt wurde unter Rückfluß in THF aufgenommen, das nach Abkühlen verbleibende feste Hydrochlorid wurde abfiltriert, und unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute: 7,1 g vom Schmelzpunkt höher als 212 °C

Stufe 5: 5-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)- pentansäure

0,303 g (1 mmol) des Produktes von Stufe 4 wurden in 60 ml THF/Wasser (1:1) gelöst und unter Verwendung eines Titroprozessors (Modell 686, Firma Metrohm) wurde mittels 0,5 N NaOH ein pH von 12,0 eingestellt. Unter pH-Konstanthaltung wurde während etwa 45 min eine Lösung von 0,39 g (1,2 mmol) des Produktes aus Stufe 2, gelöst in 40 ml THF, zugetropft. Man rührte noch 2 h bei pH 12 nach (DC-Kontrolle), versetzte mit 0,1 N HCl bis ein pH von 2 erreicht wurde, extrahierte mehrfach mit Ethylacetat, wusch mit Wasser, trocknete, und engte ein. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt. Ausbeute: 0,393 g vom Schmelzpunkt 216 °C

Methode D)

Beispiel 15 Tromethamin-Salz von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

104,5 g (0,21 mol) der Verbindung gemäß Beispiel 8 wurden in 1000 ml Ethanol suspendiert und auf 50 °C erwärmt. Dann wurden 25,4 g Tromethamin (2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol,TRIS) gelöst in 100 ml Wasser dazugegeben. Das Gemisch wurde kurz bis zum Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das klare Filtrat ließ man auf RT abkühlen, wobei das Salz ausfiel. Es wurde abgesaugt und zweimal mit je 150 ml Ethanol/Wasser im Verhältnis von 9 zu 1 gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 93,9g (72%) Tromethamin-Salz.

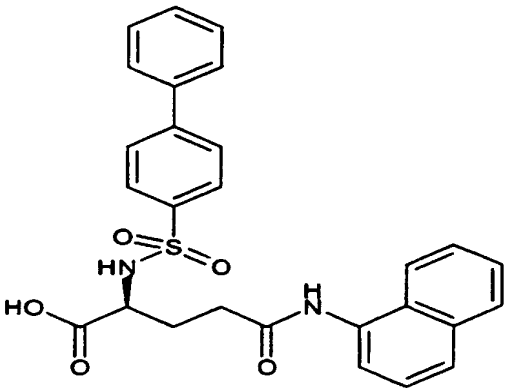
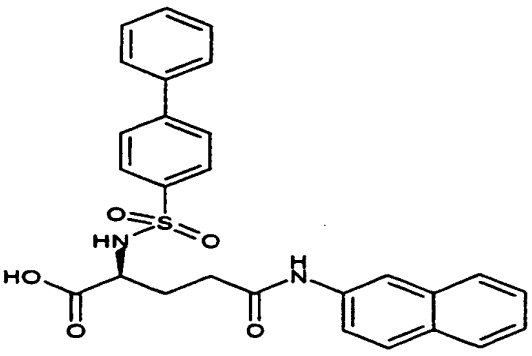
Beispiel 16 Tris-(2-hydroxy-ethyl)-ammonium-2-(4'-chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-5-oxo-pentanoat

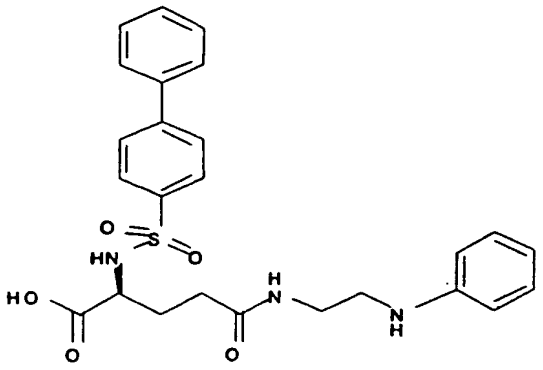
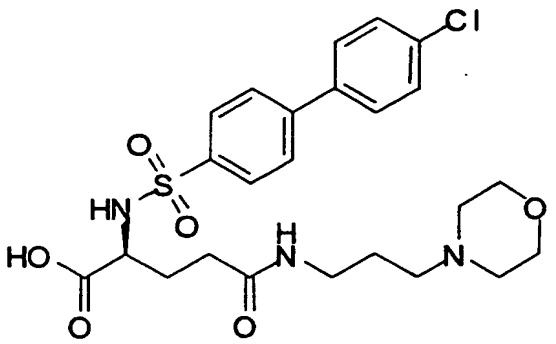
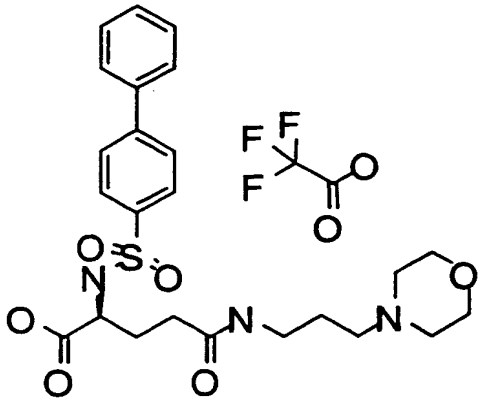
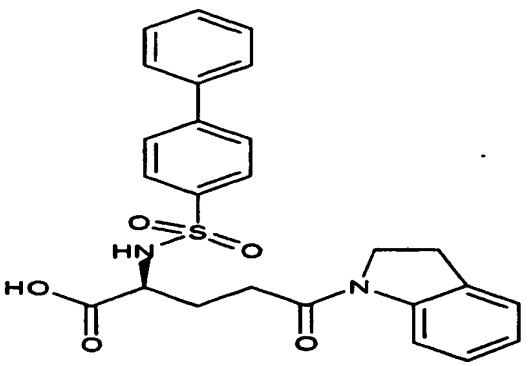
0,05 g des Produktes aus Beispiel 8 wurden in 3,18 g Aceton gelöst, 0,01 g Triethanolamin zugesetzt, die Lösung wurde filtriert und in einem offenen Erlenmeyer-Gefäß in eine DC-Kammer gestellt, deren Boden etwa 1 cm mit tert.-Butylmethylether bedeckt war. Die Kristallbildung setzte nach etwa 10 h ein und war nach 4 bis 5 Tagen

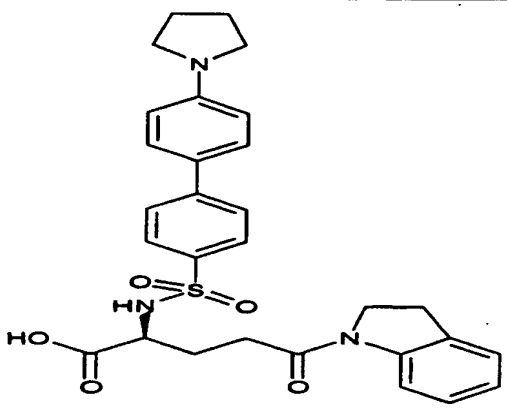
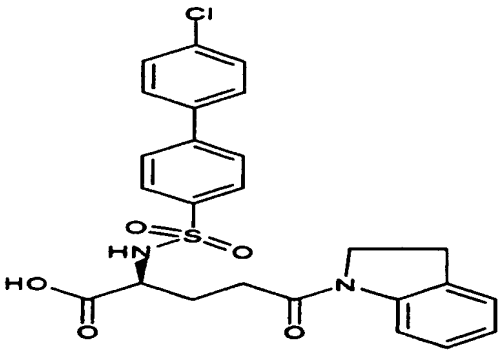
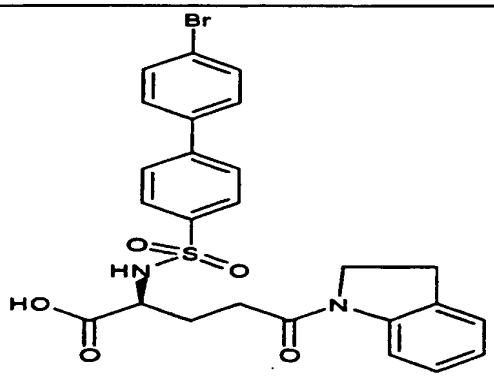
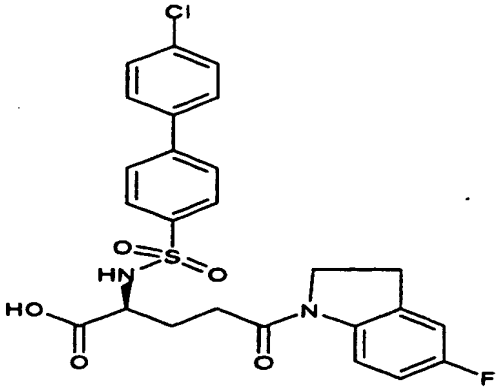
vollständig. Man dekantierte das überstehende Lösemittel ab und trocknete das erhaltene Produkt unter verminderten Druck. Ausbeute: 0,06 g vom Schmelzpunkt 120 °C.

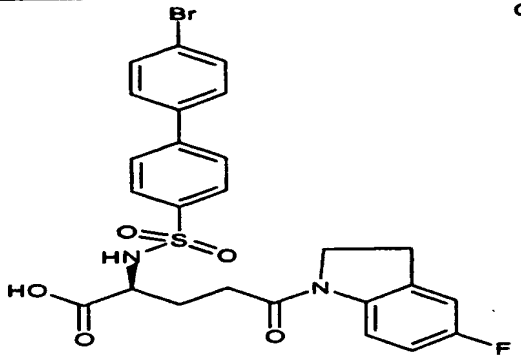
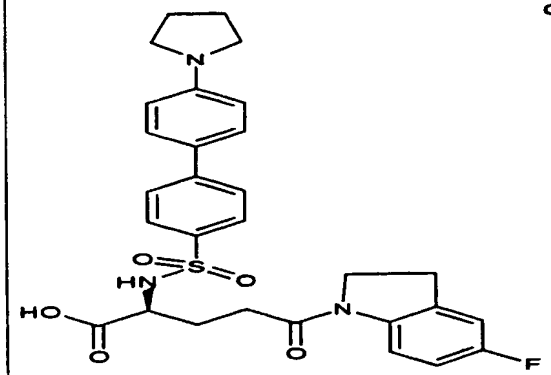
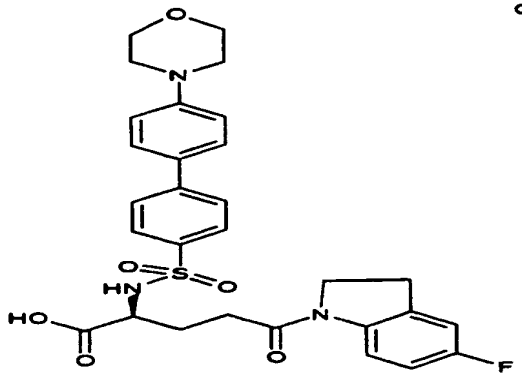
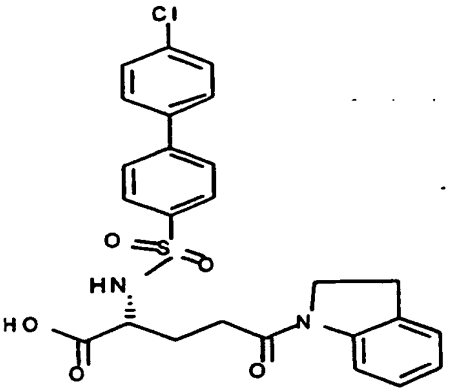
Die Beispiele 1 bis 5 der Tabelle 1 wurden nach Methode A) hergestellt, Beispiele 6 und 7 nach Methode B) und die Beispiele 8 bis14) nach Methode C). Das für die Einführung der Arylsulfonyl-Seitenkette des Beispieles 13 benötigte Ausgangsprodukt (4'-Morpholin-4-yl-biphenyl-4-sulfonylchlorid) wurde analog zu Methode C), Stufe 1 hergestellt.

Tabelle 1:

Beispiel	Struktur	Bemerkung	Mol-Gewicht	Schmelzpunkt (°C)	MS(M - H)
1		S-Isomer	488,56	203	489,3 (M+H)
2		S-Isomer	488,56	249,5	487,3

Beispiel	Struktur	Bemerkung	Mol-Gewicht	Schmelzpunkt (°C)	MS(M - H)
3		S-Isomer	481,57	120	482,2 (M+1)
4		S-Isomer	524,01	170 (Zersetzung)	524,4 / 526,4
5		S-Isomer	603,61	102	490,3 (M+1)
6	Chiral 	S-Isomer	464,54	183	462,9

Beispiel	Struktur	Bemerkung	Mol-Gewicht	Schmelzpunkt (°C)	MS(M - H)
7	 Chiral	S-Isomer	533,65	130 (Zersetzung)	532,3
8	 Chiral	S-Isomer	498,98	182	497,0
9	 Chiral	S-Isomer	543,44	187	541,0/ 543,0
10	 Chiral	S-Isomer	516,97	190 (Zersetzung)	515,0

Beispiel	Struktur	Bemerkung	Mol-Gewicht	Schmelzpunkt (°C)	MS(M - H)
11	 Chiral	S-Isomer	561,43	194	559,0/ 561,0
12	 Chiral	S-Isomer	551,64	216	550,0
13	 Chiral	S-Isomer	567,64	215 (Zersetzung)	566,0
14		R-Isomer	498,98	182	497,0

Pharmakologische Beispiele

Darstellung und Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Stromelysins und der Neutrophilen-Kollagenase.

Die beiden Enzyme -Stromelysin (MMP-3) und Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) - wurden dargestellt nach Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) Seiten 11231-11235) oder Weithmann et al. (Inflamm Res 46(1997) 246-252). Zur Messung der Inhibitorwirkung auf die enzymatische Aktivität wurden 70 µl Pufferlösung, und 10 µl Enzymlösung mit 10 µl einer 10%igen (v/v) wäßrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die gegebenenfalls den Enzyminhibitor enthielt, für 15 Minuten inkubiert. Nach Zugabe von 10 µl einer 10%igen (v/v) wäßrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 1 mmol/l des Substrates enthielt, wurde die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (ex) / 393 nm(em)).

Die Enzymaktivität wurde dargestellt als Extinktionszunahme/Minute. Die in Tabelle 2 aufgeführten IC_{50}-Werte wurden als diejenige Inhibitorkonzentrationen ermittelt, die jeweils zu einer 50%igen Inhibierung des Enzyms führten. Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethan-sulfonsäure]/NaOH, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l $CaCl_2$ und 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethan-sulfonsäure] (pH=6,5).

Die Enzymlösung enthielt 5 µg/ml einer der nach Ye et al. dargestellten Enzymdomänen. Die Substratlösung enthielt 1 mmol/l des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH_2 (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Tabelle 2:

Beispiel	MMP-3 IC_{50} [µmol/l]	MMP-8 IC_{50} [µmol/l]
1	0,1	0,01
2	0,2	0,02
3	0,2	0,02
4	0,1	0,02
5	0,1	0,006
6	0,5	0,02
7	0,04	0,004
8	0,1	0,01

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

9	0,1	0,02
10	0,1	0,02
11	0,1	0,02
12	0,03	0,002
13	0,1	0,01
14	0,05	0,01

Bestimmung der Löslichkeit in Wasser der freien Säure von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure gemäß Beispiel 8 und dessen Tromethaminsalzes gemäß Beispiel 15

1. Eingesetzte Materialien

1.1 Prüfsubstanzen

a) Verbindung gemäß Beispiel 8; 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

b) Verbindung gemäß Beispiel 15; Tromethaminsalz von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

1.2 Reagenzien

- Wasser: entionisiert, - Acetonitril: LiChrosolv (Merck), - Diethylamin: zur Synthese (Merck), - Essigsäure: konzentriert und 1N (Merck)

2. Experimentelle Durchführung

2.1 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

In einem 100-ml-Erlenmeyerkolben wurden etwa 50 mg Prüfsubstanz gemäß 1.1 a) vorgelegt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde bei 25 °C gerührt. Nach 2 Stunden (h) sowie nach 3 h wurden Aliquots entnommen und zentrifugiert. Je 1 ml des Überstandes wurde mit mobiler Phase auf 10 ml verdünnt. Die Konzentration der aktiven Komponente wurde mittels HPLC gegen einen externen Standard bestimmt. Wiederholung des Experimentes.

2.2 Tromethaminsalz von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure

In einem 100-ml-Erlenmeyerkolben wurden etwa 800 mg des Tromethaminsalzes gemäß 1.1 b) vorgelegt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde bei 25 °C gerührt. Nach 2 h sowie nach 3 h wurden Aliquots entnommen und zentrifugiert. Je 1 ml des

Überstandes wurde mit mobiler Phase auf 100 ml verdünnt. Die Konzentration der aktiven Komponente wurde mittels HPLC gegen einen externen Standard bestimmt. Wiederholung des Experimentes.

3. Analytik

Instrument:	HPLC-Anlage Gynkotek
Säule:	Stationäre Phase: ChiraDex 5µm, Merck Dimensionen: 250 mm x 4.0 mm
Mobile Phase:	Acetonitril 440 ml; Wasser 560 ml; Diethylamin 1 ml; Mit Essigsäure auf pH 6,4 eingestellt.
Injektionsvolumen:	10 µl
Fluß:	0,8 ml/min
Säulentemperatur:	40°C
Detektion:	UV bei 261 nm

5. Ergebnisse

	Wasserlöslichkeit in bei 25°C (mg/ml)		
	nach 2 h*	nach 3 h*	Ergebnis
2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfony-lamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure	0,2	0,1	0,1
Tromethaminsalz von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure	58	58	58

*Mittelwert aus zwei Bestimmungen

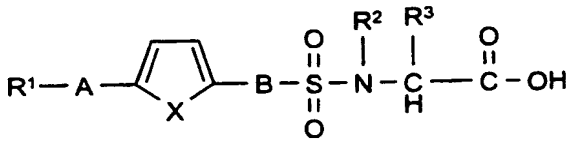
Der zeitabhängige Unterschied in den Löslichkeitswerten von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure könnte auf Übersättigungs-/Sättigungsphänomene zurückführbar sein. Als Ergebnis wird der nach 3 h erhaltene Datenwert herangezogen.

Die Wasserlöslichkeit des Tromethaminsalzes von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure ist etwa um den Faktor 600 höher als diejenige der freien Säure von 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure.

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I



(I)

und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R^1 für 1. Phenyl,

2. Phenyl, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch

2.1. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, gerade, cyclisch oder verzweigt,

2.2. Hydroxy,

2.3. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-C(O)-O-,

2.4. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-O-,

2.5. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-O-$(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl-O-,

2.6. Halogen,

2.7. $-CF_3$,

2.8. -CN,

2.9. $-NO_2$,

2.10. HO-C(O)-,

2.11. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-O-C(O)-,

2.12. Methylendioxo,

2.13. R^4-(R^5)N-C(O)-,

2.14. R^4-(R^5)N-, oder

2.15. Rest eines Heterocycluses aus der nachfolgenden Gruppe: Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin, Thiomorpholin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Piperazin, Azetidin, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyridin, Azepin, Piperidin, Oxazol, Isoxazol, Imidazol, Pyrazol, Thiazol, Isothiazol, Diazepin, Thiomorpholin, Pyrimidin und Pyrazin, der unsubstituiert oder wie für R^1 unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist, oder

3. einen Heteroaromaten aus der nachfolgenden Gruppe 3.1. bis 3.15., der unsubstituiert oder wie für R^1 unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist,
 - 3.1. Pyrrol,
 - 3.2. Pyrazol,
 - 3.3. Imidazol,
 - 3.4. Triazol,
 - 3.5. Thiophen,
 - 3.6. Thiazol,
 - 3.7. Oxazol,
 - 3.8. Isoxazol,
 - 3.9. Pyridin,
 - 3.10. Pyrimidin,
 - 3.11. Indol,
 - 3.12. Benzothiophen,
 - 3.13. Benzimidazol,
 - 3.14. Benzoxazol oder
 - 3.15. Benzothiazol steht,

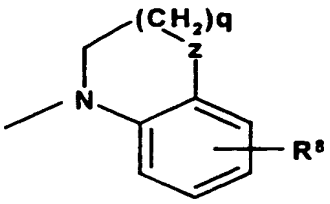
R^2, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-,
3. HO-C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl-,
4. Phenyl-$(CH_2)_n$-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie für R^1 unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder
5. Picolyl stehen oder
6. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4-bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

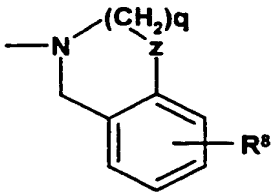
R^3 für 1. -$(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

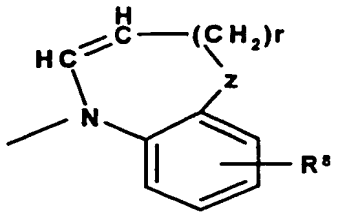
Teilformeln IIa, IIb oder IIe bilden,



(IIa)



(IIe)



(IIb)

wobei in den Teilformeln IIa, IIb und IIe

q die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet und

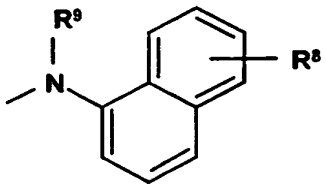
r die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine kovalente Bindung bedeutet, und

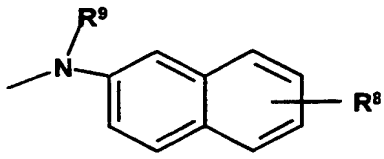
R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.14 beschriebene Bedeutung hat,

2. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-Y,

worin Y einen Rest der Teilformeln IIc oder IId bedeutet,



(IIc)



(IId)

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.14 beschriebene Bedeutung hat und

R^9 für 2.1 Wasserstoffatom

2.2 (C_1-C_6)-Alkyl-,

2.3 HO-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl-,

2.4 Phenyl-$(CH_2)_n$-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie für R^1 unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder

2.5 Picolyl steht, oder

3. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5, wobei

R^9 die oben genannte Bedeutung hat,

o die ganze Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeutet und

R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung haben, steht,

A für a) eine kovalente Bindung,

b) -O-,

c) -CH=CH- oder

d) -C≡C- steht,

B für a) $-(CH_2)_m$-, worin m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist,

b) -O-$(CH_2)_p$, worin p eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder

c) -CH=CH- steht und

X für -CH=CH-, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 für 1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. (C_1-C_6)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, cyclisch oder verzweigt ist,

2.2. -OH,

2.3. (C_1-C_6)-Alkyl-C(O)-O-,

2.4. (C_1-C_6)-Alkyl-O-,

2.5. (C_1-C_6)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl-O-,

2.6. Halogen,

2.7. $-CF_3$ oder

2.8. R^4-(R^5)N- steht,

R^2, R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,

2. (C_1-C_6)-Alkyl- stehen oder

3. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

R^3 für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der Teilformel IIa bilden, wobei in der Teilformel IIa

q die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.8 beschriebene Bedeutung hat,

2. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-Y, worin

Y einen Rest der Teilformel IIc oder IId bedeutet

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 Wasserstoffatom bedeutet oder die für R^1 oben unter 2.1 bis 2.8 beschriebene Bedeutung hat und

R^9 für Wasserstoffatom steht, oder

3. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5, wobei

R^9 für Wasserstoffatom steht,

o die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,

2. (C_1-C_6)-Alkyl- stehen oder

3. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist, steht,

A für eine kovalente Bindung oder -O- steht,

B für a) $-(CH_2)_m-$, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, oder

b) $-O-(CH_2)_p$, worin p die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, steht und

X für -CH=CH- steht.

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 für 1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. Chlor,

2.2. Brom,

2.3. Fluor,

2.4. Pyrrolidin oder

2.5. Morpholin steht,

R^2 für Wasserstoffatom steht,

R^3 für 1. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^6)-R^7, worin R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen Rest der Teilformel IIa bilden, wobei in der Teilformel IIa

q die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

Z ein Kohlenstoffatom bedeutet, und

R^8 Wasserstoffatom, Chlor, Brom oder Fluor bedeutet,

2. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-Y, worin

Y einen Rest der Teilformel IIc oder IId bedeutet

wobei in den Teilformeln IIc und IId

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoffatom bedeuten, oder

3. $-(C_1-C_4)$-Alkyl-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5, wobei

R^9 für Wasserstoffatom steht,

o die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Phenyl oder

3. Morpholin stehen,

A für eine kovalente Bindung oder -O- steht,

B für eine kovalente Bindung steht und

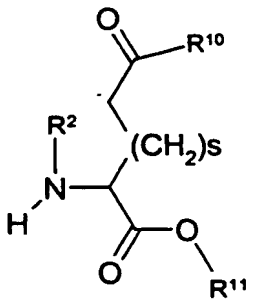
X für -CH=CH- steht.

4. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung aus der Gruppe 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(naphthalen-1-yl-carbamoyl)-buttersäure, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(naphthalen-2-yl-carbamoyl)-buttersäure, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(2-phenylamino-ethylcarbamoyl)-buttersäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-4-(3-morpholin-4-yl-propylcarbamoyl)-buttersäure, 4-(3-(4-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-4-carboxy-butyrylamino)-propyl)-morpholin-4-ium-trifluor-acetat, 2-(Biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 5-(2,3-Dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)- pentansäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Brom-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 2-(4'-Brom-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-(5-fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-pentansäure, 5-(5-Fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-5-oxo-2-(4'-Pyrrolidin-1-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)-pentansäure und 5-(5-Fluor-2,3-dihydroindol-1-yl)-2-(4'-morpholin-4-yl-biphenyl-4-sulfonylamino)-5-oxo-pentansäure ist.

5. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ein 2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol-Salz, Trimethylamin-Salz, Triethylamin-Salz, Ethanolamin-Salz oder Triethanolamin-Salz ist.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man

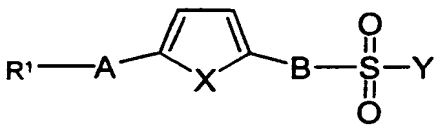
a) eine Aminocarbonsäure der Formel II,



(II)

worin R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine in der Peptidchemie übliche Ester-Schutzgruppe bedeutet, s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, R^{10} den Rest $-OR^{12}$ bedeutet, worin R^{12} eine in Gegenwart von R^{11} spaltbare Ester-Schutzgruppe oder ein Wasserstoffatom ist, oder R^{10} einen Rest $-N(R^6)-R^7$ bedeutet, worin R^6 und R^7 wie in Formel I gemäß Anspruch 1 definiert sind,

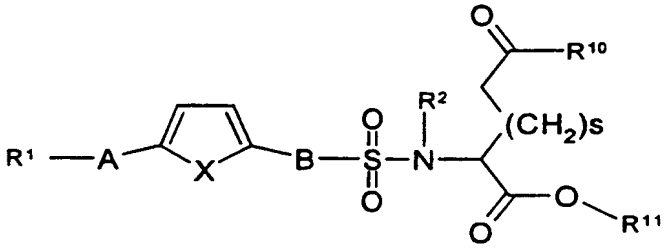
mit einem Sulfonsäurederivat der Formel III,



(III)

wobei R^1, X, A und B wie in Formel I definiert sind und Y ein Halogenatom, Imidazolyl oder OR^{13} bedeutet, worin R^{13} Wasserstoffatom, (C_1-C_6)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, welches gegebenenfalls substituiert ist, darstellt,

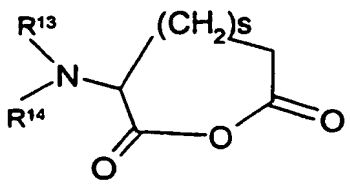
in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel IV,



(IV)

worin R^1, A, X, B, R^2, s, R^{10} und R^{11} die oben genannte Bedeutung haben, umsetzt und anschließend eine eventuell im Rest R^{10} mitgeführte Schutzgruppe R^{12} in Gegenwart der Schutzgruppe R^{11} abspaltet, und danach den Rest $-N(R^6)-R^7$ nach entsprechender, aus der Peptidchemie bekannter Aktivierung der Carboxylgruppe einführt, und abschließend die mitgeführte Schutzgruppe R^{11} abspaltet und die Verbindung der Formel I erhält, oder

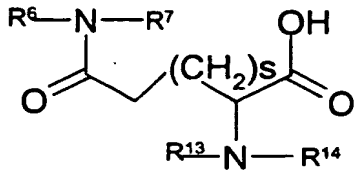
b) ein Aminosäureanhydrid der Formel V,



(V)

worin R^{13} ein Wasserstoffatom und R^{14} eine in der Peptidchemie bekannte N-Schutzgruppe darstellt, oder R^{13} und R^{14} eine cyclische N-Schutzgruppe, z.B Phthalimido, bedeuten und s wie oben unter Verfahren a) definiert ist,

mit einem primären oder sekundären Rest $-N(R^6)-R^7$ im Sinne einer Ringöffnung zu einem Zwischenprodukt der Formel VI umsetzt,



(VI)

worin R^{13}, R^{14}, s, R^6 und R^7 die obengenannte Bedeutung haben, wobei diese Ringöffnung in Abhängigkeit von Schutzgruppe und Reaktionsbedingungen in der Regel regioselektiv das in Formel VI gezeigte Isomere liefert, das beim Auftreten von Regioisomerengemischen durch Kristallisation oder Chromatographie weiter angereichert werden kann, anschließend die mitgeführte Schutzgruppe R^{13} und/oder R^{14} unter Feisetzung des Amines spaltet, und danach wie unter a) beschrieben, mit einem Sulfonsäurederivat der Formel III eine N-Sulfonierung durchführt, die zu einem Produkt der Formel I führt, oder

c) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

d) die nach den Verfahren a), b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

8. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf Matrix-abbauende Metalloproteinasen beteiligt sind.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, für die Prophylaxe und Therapie von degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, rheumatoide Arthritis, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung, nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen oder Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels wie Osteoporose, oder Gefäßkrankheiten, z.B. Blutgefäßverschlüssen, atherosklerotischen Plaques oder Aneurysmen, bei drohender Ruptur, oder bei Stenosen jedweder Pathogenese oder zur Behandlung von Entzündungen, einschließlich Wunden und Geschwüren, insbesondere auch der Haut, Krebserkrankungen, zur Blockierung oder Eindämmung der Metastasenbildung und Metastasenausbreitung, bei Mammakarzinom oder bei Kachexie, Anorexie, septischem Schock, Periodontose oder Periodontitis.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C311/19 C07D295/12 C07D209/08 C07D209/30 A61K31/197
A61K31/5375

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 44315 A (WARNER LAMBERT) 27 November 1997 (1997-11-27) ---	1,7-9
P,X	EP 0 877 018 A (HOECHST) 11 November 1998 (1998-11-11) page 2 -page 4; claims 1-9; examples 100,101 -----	1-4,6-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 February 2000	17/02/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	English, R

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/07979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9744315 A	27-11-1997	AU 713286 B	25-11-1999
		AU 2680397 A	09-12-1997
		BG 102918 A	30-09-1999
		CN 1219166 A	09-06-1999
		CZ 9803668 A	17-02-1999
		EP 0901466 A	17-03-1999
		NO 985326 A	14-01-1999
		PL 329929 A	26-04-1999
		SK 157798 A	13-04-1999
EP 0877018 A	11-11-1998	DE 19719621 A	12-11-1998
		AU 6482398 A	12-11-1998
		BR 9801606 A	18-05-1999
		CA 2237099 A	09-11-1998
		CZ 9801438 A	11-11-1998
		HU 9801044 A	28-06-1999
		JP 11060551 A	02-03-1999
		PL 326216 A	23-11-1998

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07979

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C311/19 C07D295/12 C07D209/08 C07D209/30 A61K31/197
A61K31/5375

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 44315 A (WARNER LAMBERT) 27. November 1997 (1997-11-27) ---	1,7-9
P,X	EP 0 877 018 A (HOECHST) 11. November 1998 (1998-11-11) Seite 2 -Seite 4; Ansprüche 1-9; Beispiele 100,101 -----	1-4,6-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Februar 2000	17/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07979

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9744315 A	27-11-1997	AU 713286 B	25-11-1999
		AU 2680397 A	09-12-1997
		BG 102918 A	30-09-1999
		CN 1219166 A	09-06-1999
		CZ 9803668 A	17-02-1999
		EP 0901466 A	17-03-1999
		NO 985326 A	14-01-1999
		PL 329929 A	26-04-1999
		SK 157798 A	13-04-1999
EP 0877018 A	11-11-1998	DE 19719621 A	12-11-1998
		AU 6482398 A	12-11-1998
		BR 9801606 A	18-05-1999
		CA 2237099 A	09-11-1998
		CZ 9801438 A	11-11-1998
		HU 9801044 A	28-06-1999
		JP 11060551 A	02-03-1999
		PL 326216 A	23-11-1998

BNSDOCID: <WO_____0027808A1_I_>